clinical pharmacology lecture

General principle lecture 2

Drug Receptor Interaction

تفريغ المحاضرة الثانية :

طيب يا بطل هناخد الاحتمال التاني ، احنا خلصنا الاحتمال الأولاني بتاع ال Drug
كما لو كان agonist ، وعرفنا ان ال agonist بيعمل نوعين من ال Response
يا graded يا quantal ، وقلنا ايه الفوايد ان أنا أدرس ال effect بتاع ال agonist
واعمله curve وتكلمنا

تعال بقا نتكلم عن الاحتمال التاني كما لو كان الدوا Antagonist
⇐ Antagonist يعني blocker .
طيب ⇐ what is the defenition of antagonist ، لو حد بيسألك وبيقلك
ايه تعرف ال Antagonist ، هتقله :

- It's the drug that combine with the Receptor and ~~xxxx~~ produce no effect

مبيعملش أي effect ، يعني ايه ، تقلي يعني بص ، يعني أي دوا في الدنيا
بيتحد ب Receptor ، إذا الدوا اتحد ب Receptor وأداني Response شغله يعني
يبقى Agonist
أما اذا راح بس شغّل ال Receptor كده ومدنيش أي حاجة يبقى اسمه Antagonist

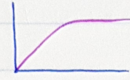
تقلي الله ، طيب ايه فايدته ؟ تقله مهو أصلاً لما ال Antagonist راح لل Receptor وشغله
هيبقى منع منع ال effect بتاع ال Internal agonist
يعني هو شغل ال Receptor ، في حاجة كانت بتشتغل على ال Receptor اتقفلت
معادتش تشتغل ، كأن الدوا نفسه ال Antagonist ⇐ It has **NO** Internsic activity

يعني هو بذاته (ال blocker بذاته) معملش حاجة في ال Receptor يعني مشغّلوش
إنما هو لو انت شفت effect له علاقة بال Antagonist مبيقاش له هو نفسه
إنما ال effect ناتج من ان ال blocker (أو ال Antagonist) منع التأثير بتاع
ال Internal agonist أو another Agonist ، فَ انت شفت نتيجة منع التأثير
بتاع ال Internal agonist ، إنما مش التأثير المباشر بتاع ال Antagonist

VISIT…

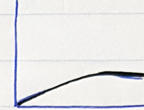
LANZAROTE Caliente.COM

طيب ، لو أنا جيت أختبرك وأزنقك وأقلك ، لو اديتك القلم وقلتلك تقدر تعملي Dose Response Curve لل Antagonist



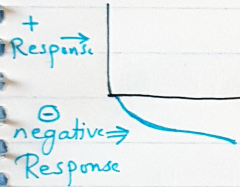
لو كنت قلتلك ده ال Curve بتاع ال Agonist
طيب ال Antagonist يترسم فين ؟

لو رسمتلي كده



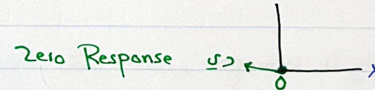
هقلك غلط ، لأن كده معناه في Response برده

بس قليله شوية ، ده يترسم Partial agonist

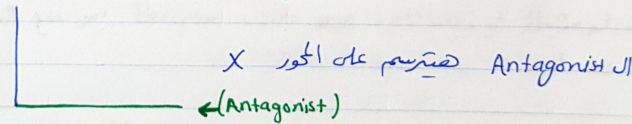


لو قلتلي ال Response بتاع ال ~~Ag~~ Antagonist يترسم كده
هقلك غلط لأن الرسمة دي كده معناه ~~انه~~ انه عمل Response
بس بالاتجاه العكسي يعني negative Response برده
فال Antagonist ميترسمش كده خالص

أمال يترسم بقا فين ؟؟ هو بالحقيقة ال Antagonist ملوش Curve لكن لو انت عايز تمثله بيانياً



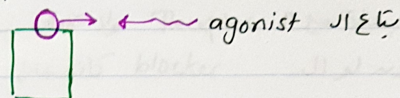
ال Antagonist هيترسم على المحور X



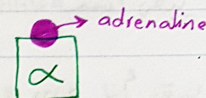
هو الدوا اللي كل ما تزود ال dose بتاعته ، ال Response بتاعه صفر ميزيدش ، هو قاعد في ال Receptor شاغله بس ، قافل انه حاجه تيجي ناحية المكان بتاعه انما هو نفسه ميعطيش أي Response ، اتفقنا....
ده ال defenetion بتاع ال Antagonist

احنا بقا بنقسم ال antagonist بتاعتنا أو ال blockers الممكن تقابلها بالفارما ، إلى ~~حاجتين~~ حاجتين كبار

انت عندك ال Receptor أهو، لو ده Receptor مثلاً المربع ده، والمكان المدور ده، ده المكان بتاع ال agonist

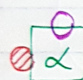


يعني Say مثلاً دي α Receptor اللي انت عارفها، اللي هي بتشتغل عليها ال adrenaline



لو عندك blocker يا بطل أو antagonist بيروح على المكان المدور يقعد مكان ال adrenaline بنسميه ١ Competitive، يعني راح غلس على ال agonist الحقيقي

أما لو كان ال antagonist هيروح لمكان تاني بعيد في ال Receptor زي هنا ● ويغلس برده على ال Receptor، ويخلي ال adrenaline مش قادر يشتغل بنسميه ٢ Non Competitive .



يبقى كلمة Competive و Non Competitive بتحدد ال Antagonist شبك فين بالظبط في ال Receptor

اذا شبك في نفس المكان بتاع ال agonist ومنعه يبقى Competitive
بس لو شبك في مكان تاني على ال Receptor بس منع ال agonist برده انه يشتغل ده اسمه Non Competitive

مش عايز أشغلك بقا بال Non competitive، لأنه احنا معندناش أمثلة كتير لل non competitive أو بمعنى آخر، معظم ال blockers أو ال antagonist اللي هتتعامل معاها في حياتك، كلها تنتمي للعيلة اللي بنسميها Competitive، يعني كلها بتروح لنفس مكان ال agonist وتشغله، يبقى احنا ممكن ننسى ال Non competitive شوية ونعيش مع ال competitive

طيب ← Competitive blocker يعني ايه ؟

It's the blocker or antagonist that combine with the Receptor or interact with the Receptor at the same site of the agonist

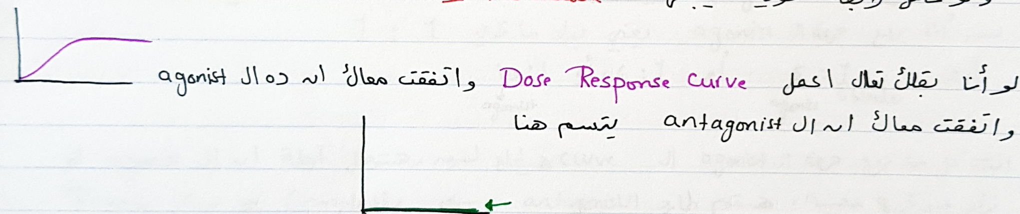
ناقصك حاجة ، ناقصك تقلي الـ antagonist الـ competitive ده عامل bond أو رابطة
ضعيفة مع الـ Receptor ولا قوية .

لأنه لو الـ blocker كان عامل رابطة ضعيفة يبقى اسمه Reversable competitive

ولو كان عامل رابطة قوية مع الـ Receptor ومهواش طالع من الـ Receptor وحالف ما يطلع
يبقى اسمه IRReversable Competitive ،

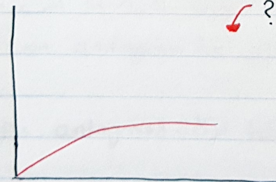
يبقى أنا عندي الـ Receptor اتقسمت الأول لقسمين كبار [1] Competitive ولا
[2] Non competitive
يعني تلتلك انسى الـ Non Competive وركز على الـ Competitive

طيب الـ blocker ده (Competitive) عامل رابطة ضعيفة ولا قوية
إذا كان عامل رابطة ضعيفة يبقى Reversable
ولو عامل رابطة قوية يبقى IR Reversable



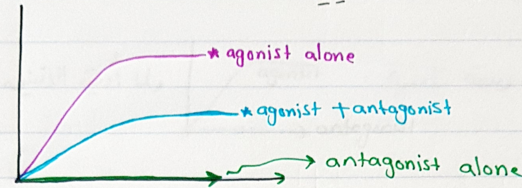
لو أنا بقلك تعال اعمل Dose Response Curve واتفقت معاك انه ده الـ agonist
واتفقت معاك انه الـ antagonist يترسم هنا

لو أنا قلتلك يا باشا عايزين نخلط agonist مع antagonist على بعض وندخلهم للحيوان
يعني هجيب جرعة من الـ agonist مع جرعة من الـ antagonist ، اخلطهم وأديهم للحيوان
يبقى الـ curve هيترسم فين ؟



لو هم مثلاً 100 Receptor ، الـ agonist كان بيشغلهم الـ 100 والـ blocker كان بيقفلهم الـ 100
طيب اذا خلطت الاتنين على بعض ، كل واحد هياخد شوية

ال agonist هيروح ياخد شوية ويشغلهم ، وال blocker هيروح ياخد شوية ويقفلهم
فهيبقى ال curve ⇐ 50% يعني



لو أنا سألتك قلتلك طيب ، ثبت ال antagonist وابتدي ارفع جرعة ال agonist
مش انت خالطهم مع بعض وأديتهم للعيان أو لل animal يعني اللي انت بتجرب عليه
كنت بتدي مثلاً قرص agonist وقرص antagonist
طيب أدي لل animal ، اديله جرعة وحدة من ال antagonist و زود ال agonist خليهم اتنين
، خليهم تلاتة ، أربعة ، خمسة ... يبقى انت ارفع جرعة ال agonist يعني خلي
ال antagonist ثابت وابتدي ارفع ال agonist تقع ال curve هيروح منه
كل ما يرفع جرعة ال agonist في وجود (In presence) لل antagonist
بس أنا برفع جرعة ال agonist يعني بدل ما تدي 1 : 1
أدي 5 : 1 أو 6 : 1 ، أو 10 : 1
(agonist ، blocker)

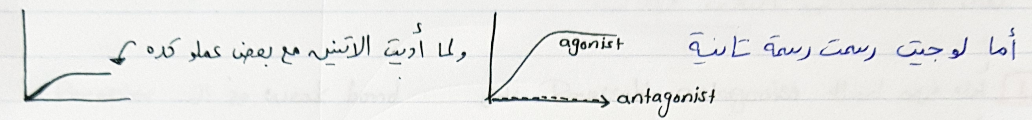
انت كل ما ترفع جرعة ال agonist ال curve هيطلع لفوق وهتوصل لمرحلة انه ال agonist لو
زاد عن كمية معينة ، هيقوم طارد ال antagonist ⇐ Completly ⇐ من ال Receptor
وال agonist هو اللي اشتغل كما لو كان ال blocker مش موجود خالص
لأن ال blocker ده Reversable يعني عامل رابطة ضعيفة ال agonist بيطرده ، وده يطرده
بسميه Saimountable effect يعني ايه Saimountable effect ?
يعني لو عيانه ماخد antagonist ، جرعة معينة " انت ممكن تطرده بال agonist
ادي العيان جرعة agonist كبيرة يقوم طارد ال antagonist من ال Receptor

حكاية يطرده دي وأحصل على Emax كما لو كان ال antagonist مش موجود خالص
اسمها Saimountable effect

يبقى تاني Reversable antagonism معناه انه الدوا أو ال blocker عامل weak bond
ايه الأمارة انه عامل weak bond ، الامارة انه لما زودت ال dose بتاعت ال
agonist قام طارده وحصلت على ال Emax بوجود ال antagonist

يبقى ال antagonist أهو موجود ، لكن انطرد وحصلت على Emax عادي جداً
يبقى دي اسمها Sarmountable effect ..

أما لو جيت رسمت رسمة تانية



أما لو جيت تجرب وأديت ال agonist بتاعك وعمال تزود ال agonist وتزود ال agonist
في وجود ال antagonist ، يعني ال antagonist موجود وانت عمال تزود ال agonist
ومفيش فايدة ،، كلمة مفيش فايدة معناها ايه ؟ معناها ان انت عمال تزود
ال agonist وال blocker مش راضي يطلع من ال Receptor ، شاغلك جزء من
ال Receptor وحالف مهو طالع

اذا هم كانو 100 Receptor ~~100~~ منهم شاغلك say ← 50 - 40 منهم وال agonist مش
لاقي يشتغل إلا على ال 50 التنيين ، ومفيش فايدة مهما تزود ال agonist ، مش قادر تطرد
ال antagonist من على ال Receptor وتشغل ال 100 Receptor
بسمي ده IRreversable competitive لأنه عامل bond Strong مع ال Receptor
وبالتالي ، هذا ال effect بابه أنا عمال أزود ال agonist ومفيش فايدة
مفيش فايدة دي اسمها Non Sarmoutable effect

⇐ ال Sarmoutable يعني ← could be overcome قدرت إن انت تطرده
وتحصل على Emax ، يعني تدي agonist تطرده وتحصل على Emax

إنما ال Non Sarmoutable ← يعني أديت ال agonist ب High dose
ومش قادر تحصل على Emax لأنه ال blocker شاغلك جزء من ال Receptor وحالف
مهو طالع والنتيجة انك استحالة تحصل على Emax في وجود ال antagonist
طول ما ال antagonist ال IRreversable ده موجود ، عمرك ما تحصل على Emax
لأنه خلاص شاغل جزء من ال Receptor وعامل very strong bond أو covalent bond
ومهواش طالع

طيب يبقى كده عندنا نوعين كبار من ال antagonist زي ما قلتلك، وعلى المقارنة تجيلك آخر السنة، يقلك اديني مثلاً تلات فروقات ما بين ال Reversable وال IRreversable تعال نلخص تاني التلات فروقات

1 أول فرق ان ال Reversable antagonist عامل weak bond مع ال Receptor
أما ال IRReversable عامل bond strong مع ال Receptor
النتيجة: ان ال Reversable لو زودت ال dose بتاعت ال agonist في وجود ال antagonist
ال ← Agonist will Revers the block و [will completly wash the blocker from the Receptor]
وهحصل على Emax كما لو كان ال antagonist معادش موجود
وبنسمى ده sarmoutable effect

أما في حالة ال Irreversable ← ← [Increasing the dose of agonist in presence of the irreversable antagonist will never reverse the block, will never wash the blocker] ←

والنتيجة انك عمرك ما تحصل على Emax وبسميها Non sarmoutable
لو حبيت اقلك اديني مثال:
* معظم الأدوية اللي هتتعامل معاها في المنهج ال blockers، كانوا لحسن الحظ Reversable
يعني معظم ال blocker اللي احنا هنقولها بالفارما، معظمها Reversable زي ال atropine مثلاً وال Beta Blocker

إدامثال على ال Irreversable انت أخدت لو انت مذاكر بال Autonomic كان في
دوا من عيلة ال α blocker كان اسمه phenoxy benzamine، ده اللي كان بيعالج
ال pheochromositoma اللي يومها قالولك بيروح يقفل ال α_1 وال α_2
ويومها قالولك بيقفلها ب Covalent bond والنتيجه انه بيقعد بجسمك أربع أيام
ومش عارف تشيله وله long duration of action

في سم تاني اسمه organophosphorous compound انه شاء الله هناخده بال autonomic
لسه لقدام، ال organophosphorous دي بردو سموم بتروح ~~للانزيمات~~ حسبك للانزيمات
وتقفلها

بتروح لانزيم اسمه choline esterase تقفله بـ Covalent bond ومتطلعش والعيان يموت
يبقى دايماً الأدوية اللي بتقفل ال Receptor أو enzyme وعامله Covalent bond
وحالقة ما تطلع الأدوية دي خطر واذا حتى لو هي مش خطر خطر على
الأقل ليها long duration

ال ← Reversable ال duration of the block بتبقى صغيرة يعني short duration
لأنه ال blocker مرهون بـ انك تدي ال agonist ، تدي ال agonist يقوم طارده
ان شاء الله لو بعد ربع ساعة أو لو بعد عشر دقايق ، يبقى تقدر تطرده at any time
بال agonist

أما ال IRreversable ← ال duration of block طويلة ، لأنه ال blocker عامل
strong bond و covalent ومهواش طالع من ال Receptor
ومش بس كده ، ده الجسم عشان يرجع طبيعي زي الأول ، لازم انت عارف ال Receptor
اللي الدوا مسكه فيه " Irreversable " الجسم لازم يتخلص من الاتنين سوا
لازم يتخلص من ال Receptor والدوا مع بعضهم ويصنع new Receptor
ودي تاخدلها ٤-٥ أيام على حسب وساعات تاخد شهور وساعات متاخدش
خالص والعيان يموت

اذاً لازم تفرق بين ال Reversable وال IRReversable

• نيجي بقا نسأل تاني ، نتسأل طيب ، هل ده كل أنواع ال antagonism اللي بالفارما
هل الفارما أو الأدوية والتفاعلات اللي مابين الأدوية كلها تنحصر على الخناقة يعني على
مستوى ال Receptor ، يعني هل لو في دوايين بيتخانقو ، يعني دوا agonist
ودوا antagonist وبيتخانقو ، هل لازم تبقى الخناقة على مستوى ال Receptor ??
لأ ... لنا other type of antagonist عندنا أنواع أخرى من ال antagonist
زي ايه ؟ أدليل مثال ، أدليل أمثلة مش مثال واحد

ايه رأيك انه أنا عندي عنوان اسمه other type of antagonist ، يعني حاجات ملهاش علاقة
بال Receptor ، يعني خناقات مش على مستوى ال Receptor ، على مستويات أخرى
لو عندي دوا basic يعني شايل شحنة موجبة ⊕ ودوا acidic يعني شايل شحنة
كده negative ⊖ ، اللي هو الدوا ال basic زي دوا مثلاً اسمه gentamycin
ال gentamycin ده من عيلة اسمها Aminoglycoside ، لو اتخلط مع ~~carb penicillin~~
نوع من ال penicillin زي مثلاً ال carpenicillin ← ده acidic
اللي دوا alkalin مع دوا acidic لو اتخلطوا في سرنجة واحدة ، طيب مهو الدوا
الحمضي مع الدوا ال basic بيعملوا complex مع بعض و Interaction وبيبوزوا بعض
يبقى ده نوع من ال antagonism أهو "دواءين اتخانقوا مع بعض" دواءين في
خناقة بينهم ، بس الخناقة هنا Chemical مش على مستوى ال Receptor
يبقى It's not at the level of Receptor فـ هنا متقدرش تصنف الخناقة دي
اللي ما بين دوا basic ودوا acidic ، متقدرش أبداً تصنفها competitive ولا
non competitive " متقدرش أبداً تقول Reversable ولا IRReversable
لأن كل دي مصطلحات تتعلق بالعلاقة مع ال Receptor ، أما المثال ده ، دي علاقة
ملهاش علاقة بال Receptor دي ممكن تكون في السرنجة ، يعني ممكن حكمية تغلط
وتحط دوا basic مع دوا acidic في سرنجة واحدة فـ يحصل complex
يعني لون أبيض ، عكار ، الدوا اتعكر ، أول ما الدوا يتعكر كده اعرف انه في complex
تكون والدوا ده معادش ينفع ، لأن الدوا ال acidic مع ال basic مسكوا ببعضهم
و بوزوا بعض يبقى ده اسمه chemical Interaction أو chemical antagonism
ده نوع تحت عنوان ال other type of antagonist

أديلك مثال تاني ساعات يكون عندنا دوا زي ال heparin " ال Heparin ده الدوا
بتاع سيولة الدم هتدرسه معانا بإذن الله بشابتر ال blood وهنشرحهولك بالتفصيل ونقولك
بيعمل ايه وبيعمل سيولة في الدم إزاي ، لكن مش هتنسى أبداً انه ال Heparin
في الحقيقة شايل شحنة سالبة ⊖ يعني negative charge
ال Heparin هنفترض لو ال ~~Hepain~~ العيان أخد Heparin كتير ، حصل toxcisty of heparin
وانت عايز تشيل ال Heparin من الجسم ، هقولك أديله الضد بتاعه الشايل شحنة +
الضد بتاعه اسمه Protamine sulfate هم سموه prota من as proton يعني
شايل شحنة ⊕
فـ موجب مع سالب يقوم ماسكين مع بعض ، وعاملين complex ، وبالسلامة هما الاتنين
خارجين من الجسم ، يبقى انت كده قدرت تضاد تأثير ال Heparin السالب
بتأثير حاجة تانية شايلة شحنة ⊕ اللي هو ال protamine

ونعمل Interaction و antagonism يبقى ده نوع من ال antagonist برده ، بس ميتسماش المرة دي chemical ولا يتسمى competitive ولا non competitive لأ..
إنما يتسمى Physical antagonism حلو كده ✓

كأن عندي نوعين تحت عنوان ال other type ١ chemical

يعني دوا حمضي مع دوا قاعدي (قلوي) الاتنين بوزوا بعض ، عملو complex

٢ physical معناها ⇐ ⇐ [two drug Interact with each other by 2 opposing charge]

يعني شحنتين ضد بعض ، مسكو ببعض والدوايين راحو و بازو و عملو complex و بالسلامة ، ده تاني نوع

٣ تالت نوع من ال antagonism اسمه Physiological antagonism ... يعني ايه؟
يعني هنفرض انه في دوا A وفي دوا B
الدوا A مثلاً ال Adrenaline . يروح ينبه ال α_1 ويعمل vasoconstriction
ويروح ينبه B_2 ويعمل Bronchodilatation كويس كده

وهنفرض ان في دوا B زي الHistamine .. الHistamine . يروح ينبه Receptor خاصة بيه هو اسمها H_1 Receptor .. وال H_1 تعملك vasodilatation ويعملك Bronchoconstriction .. الــه ,, عمل عكس ال adrenalin
يبقى كده الدوايين . بيعملو عكس بعض أو بيعملو Physiological effect عكس بعضهم
بس على different Receptor ، يعني ال adrenalin بيشتغل على Receptor خاصة بيه
وال Histamine بيشتغل على Receptor خاصة بيه ...
لكن ال effect عكس بعض .. في الحالة دي هنسمي ال Histamine ⇐ ⇐ Agonist
ونسمي ال Adrenaline ⇐ ⇐ It's the physiological antagonist
طيب هو ليه سموه physiological antagonist ... ليه مسموهش antagonist وخلاص
لأن بالحقيقة ال ⇐ ⇐ Adrenaline is not antagonist ، في الحقيقة ال Adrenalin
عبارة عن Agonist .. يعني متلخبطش ال adrenalin في الحقيقة هو بينبه ال Receptor
فـ ميتصنفش في الفارما Antagonist ، عيب انك تقول عليه Antagonist
فلكن في المثال ده هو Antagonist ، بس antagonist لمين ؟ لل Histamine

هل هو في الحقيقة Antagonist للHistamin ، هل هو راح قفل ال Receptor تباع الHistamine
أبداً ، أمال عمل ايه ،، راح شغّل هو Receptor خاصه بيه هو (α, B) وراح عمل
effect ⇐ ⇐ opposit to histamine فَ ميتصنفش Antagonist وتسكت
لازم تقول Physiological antagonist ، لأن كلمة Physiological بتنقذك من الخطأ
لأن Physiological معناها ايه ،، معناها انه راح عمل effect في الجسم عكس اللي عمله
دوا تاني فَ بيتصنف ان ده agonist (Histamin) وال Adrenaline بيتصنف antagonist Physiological
اوعى تقول antagonist وتسكت يبقى غلط ،، لأ It's not antagonist
متيقمش كده ، لازم تقول الAdrenaline عبارة عن ال ⇐ physiological antagonist of Histamine
وتحدد في الحالة دي ...

عندنا حالات حساسية كثيرة جداً زي ماشرحنالك بال ... Autonomic في واحد مثلاً
بيجيله حساسية شديدة جداً نتيجة مثلاً انه خد حقنة Pencillin وهو حساس لها
أو قرصته نحلة وهو حساس لقرص النحل ،، فَ ال mast cell تقوم تطلع Histamine
وال Histamine يقوم رايح للجسم عامل vasoDilatation Bronchoconstrictions
واحنا علمناك في ال Autonomic يوم ما قلتلك انقاذ الحالة دي ايه؟ فاكر؟
قلتلك انقاذ الحالة دي إللي عندها Sever hypersensetivity انك تديلو حقنة Adrenaline
ديوصها قلتلك Intramascular عشان تشتغل بسرعة ديوصها قلت لك أصل ال Adrenaline
هيروح يعمل عكس ال Histamine ، كلمة عكس دي يعني Physiological antagonist

- كان عندك تلات أنواع من ال antagonist دلوقتي تحت عنوان other type
يعني مش على مستوى ال Receptor اللي في الخلية ، المعروفة يعني ، إنما على مستويات أخرى
عندك حاجة اسمها زي ما قلتلك ① chemical ② physical
③ Physiological والمثال الشهير ليها ال Adrenalin وال Histamine

طيب هل في نوع رابع؟ آه في نوع رابع من ال Antagonism في حاجة
اسمها [pharmaco kinitic Antagonist] يعني على مستوى حركية الدواء

حركية الدوا عندنا أربع حاجات ←
- Absorption
- Distrubution
- Metabolism
- Excretion

⇐ بيسموهم ADME

لو بنفرض ان عندنا دوايين ، بينهم خناقة وعداوة على مستوى كلة من الأربعة دول
يتصنف العداوة اللي بينهم أو ال antagonism اللي بينهم ⇐ Pharmacokinitics antagonist

ناخد أمثلة ، لو عندنا عيلة زي ال Antacid هناخدها بال GIT .. ال Antacid دي
أدوية الحموضة ، الفوارات بتاعت الحموضة .. معروف ان ال Antacid دي بتمنع ال Absorption

بتاع ال Iron (الحديد) أو ال Vitamines أو ال calcium مثلاً
ال Antacid لو منعت ال Absorption بتاع الحديد ، يعني لو في عيان خد أقراص (حديد) للانيميا
عشان بيعالج ال anemia اللي عنده فأخد حاجه فيها Iron وشرب وراها فوار من بتاع
المعدة ، الفوار مع ال Iron يعملو chemical complex ، ويخدو بعضهم
خلاص بوزوا بعض ، العداوة اللي بينهم على مستوى ايه ؟ على مستوى ال Absorption
يعني دوا منهم منع ال Absorption بتاع الدوا التاني ، أو الاتنين منعو بعض يبقى بنسميها
⇐ ⇐ Pharmacokinitic Antagonist عداوة على مستوى ال Pharmacokinitic

طيب لو كانت العداوة على مستوى ال Distrubution ، افرض ان في دوا بيمنع دوا تاني انه يوصل
لل brain يبقى العداوة اللي بينهم على مستوى ال Distrubution ، يبقى Pharmacokinitic Antagonist

طيب لو دوا A راح لل liver خلى ال liver يكسر دوا تاني مثلاً دوا B
يعني A مثلاً زي ال Rifampin هتاخدوه ان شاء الله في الترم التاني
ال Rifampin ده يروح لل liver يقوم يقوي ال liver ويوجهه كده على حاجة
اسمها contraceptive pill (حبوب منع الحمل) يعني ال Rifampin يروح لل liver
يقوله اكسر دي (contraceptive pill) بسرعة مش عايزها ، يقوم ال liver يكسر
حبوب منع الحمل ، النتيجة ان يبقى بين الدوايين عداوة على مستوى ال Metabolism
على مستوى انزيمات الكبد .. دوا راح خلى الكبد يتخلص من التاني يبقى
العداوة دي نسميها برده Pharmacokinitic Antagonist.

طيب افرض ان في دوا راح لل Kideny وقال لل kideny ، طلع الدوا الفلاني ده
عيان مثلاً أخد aspirin مثلاً وال aspirin في دمه .. قمت انت أعطيت
العيان فوار ال bicarbonate (NaHCO3) .. ال Bicarbonat تروح لل kideny
تعمل Alkalanization of urin تقوم ال kideny تخرج ال aspirin بسرعة

يبقى كده ال bicarbonate خلت ال Kidney تتخلص من ال aspirin والجسم يتخلص منه
يبقى بينهم علاقة ، العداوة دي تتسمى pharmacokinitics antagonist

كأنه العداوة يا جماعة كم نوع .. كم نوع من العداوة عندنا في الفارما : سته أنواع
٦ أنواع من ال antagonism ، ٦ صور من ان أدوية تتخانق مع بعضها ويعطلو بعض
ويقرفو بعضهم
العداوة إما لو جت على مستوى ال Receptor هعيدلك تاني وأفصلك
تاني أديني بالخصلك ~~بسرعة~~ وبعيدلك تاني ، لو كان ده Receptor ☐ وده ال agonist ●
وفي دوا تاني قام رايح في الحتة دي ☐ ☐ وغلس يبقى اسمها
competitive antagonist ، غلاسة على مستوى ال Receptor والغلاسة دي يعني ده ال antagonist
● اللي بيغلس ده ، يا يبقى Reversable ، يا يبقى IRreversable على حسب نوع
ال bond اللي عاملها زي ما شرحتلك وفصلتلك
يبقى دول نوعين أهو إما عندي Reversable أو IRReversable

في نوع تاني ، غلاسة على مستوى الكيميا ، دوا acidic مع دوا Alkaline غلسو على
بعض وعملو precipitation لبعض ، chemical complex اسمها chemical antagonist

طيب دوا شايل شحنة + وتاني شايل شحنة سالب يبقى في غلاسة ، وبيغلسو على بعض
والغلاسة دي اسمها Physical antagonist

طيب ، دوا بيروح يعمل vasoconstriction ودوا تاني بيروح يعمل vasodilatation
على different Receptor يبقى بينهم غلاسة بردو ، واحد عكس التاني أهو بس
الغلاسة دي physiological فـ هنسميها physiological antagonist

والنوع الأخير ، غلاسة على مستوى ال Pharmacokinitics ، إما ان دوا منع ال Absorption
بتاع دوا ، أو دوا ~~منع~~ منع ال Distrubution ، أو دوا منع ال Metabolism
أو دوا خلى الكلى تخرج الدوا التاني كتير
دي كلها اسمها Pharmacokinitic antagonist

السؤال ده بيجي آخر السنة written بيقولك كلمني على أنواع ال antagonism ..
اللي تعرفها ،، كل نوع تكتبه تشرح يعني ايه ، هتيجي على ال competitive antagonist
وتقسمه ل Reversable و IRreversable وتعمل مقارنة بينهم ، مقارنة في
تلات سطور وتخلص منه دول ،، بعدين تقله other type of antagonism
chemical ع physical , physiological , pharmacokinitics
رتاخد الدرجة بتاعتك كاملـــة.

كده احنا خلصنا شغلنا على ال Receptor وأنا قلتلك ان ال Receptor هياخد منا
جهد طويل ، تكلمنا في أكتر من فيديو على ال Receptor :
ورتيلك أنواع ال Receptor بعينك على الكمبيوتر بنشوفها ازاى
وبعدين عرفتك ان الدوا ممكن يربط بأى Receptor بأنهي bond
bond ضعيفة ولا قوية
وبعدين قلتلك الدوا لما يربط في Receptor ، هو agonist ولا Antagonist
طيب اذا كان agonist يا ترى هو بيدينى Response ⇐ graded ولا Quantal

طيب اذا كان antagonist يا ترى هو بيربط ب Receptor برابطة قوية ولا ضعيفة
يعني Reversable ولا IRreversable

وهل يا ترى أدوية ممكن تتخانق مع بعضها بعيد عن ال Receptor ، chemical ولا physical
تكلمنا عن كل ده

خلصنا ال Receptor

هرجع أقولك طيب فاكر أول الفيديو لما قولتلك أي دوا في الدنيا لما يروح لجسمك
يروح لحاجة اسمها Body control system -- إما Receptor
وإما Ion Channel ، وإما enzyme ، وإما حاجة اسمها carrier molecule

طيب احنا خلصنا الجزء بتاع ال Receptor ، هكلمك باختصار شديد أوي أوي
عن ال other target

نمسك مثلاً ال Ion channel ، لو أنا بقولك سؤال ⇓

⇐ How Drugs ازاي الأدوية ممكن تؤثر على ال Ion channel وأسيبك تقولي احتمالات

يعني لو دي Ion channel أهي ||| وأقلك الدوا ممكن يؤثر على ال Ion channel

ازاي ← ؟ انت هتقولي والله بص ، ممكن يكون الدوا بيروح ل Ion channel

يقفلها ⇐ [1] Physical ● ده احتمال ⇐

طيب ايه الدوا اللي ممكن يقفل ال Ion channel ⇐ Physical ← تقولي

ال local anaesthesia (المخدرات الموضعية) بتروح ل Ion channel

وبتقفلها physical

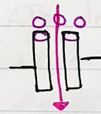
طيب في احتمال تاني ؟ آه في

[2] هو أنا مش شرحتلك أنواع من ال Receptor وقلتلك ان أول نوع من ال Receptor كان اسمه

Ion channel linked Receptor وكان متكون من خمس حتت ، فاكر الخمس حتت

ال 5 subunit وقلتلك ان الدوا ممكن يروح ل Receptor ويقوم فاتح ال Ion channel

اللي في النص



الله ، يعني ممكن الاحتمال التاني ، الدوا يروح ل Receptor ويطلع ال Receptor

هو نفسه بالنص عامل ومكون في النص Ion channel ، يبقى ده الاحتمال التاني

[3] طيب الاحتمال التالت ، ممكن الدوا يروح ل Receptor هنا ←~~~ |||-O

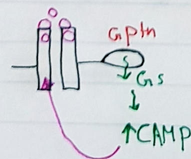
اسمه Gptn linked Receptor

|||-O Gptn

يشغله ال Gptn ، يشتغل ويطلع Gstimulatory (Gs) يزود ال CAMP

ويقوم ال CAMP رايح فاتح Ion channel

يبقى جابها من منطقه وده لك مفتيه يا جحا



إنما في الآخر ، الدوا راح أثر على Ion channel بطريقة غير مباشر
لف لفة طويلة بس في الآخر وصل ل Ion channel برده ده ممكن ده
احتمال ، يبقى كأنه الدوا ممكن يؤثر على Gptn linked Receptor وال Gptn
هو اللي يأثر على ال Ion

٤ ممكن الدوا يأثر على ال Ion channel بطريقة تالتة غير مباشرة برده
عندنا مثلاً في ال Pancreas  خلايا البنكرياس عندنا

فيها نوع من ال K^+ channel ، ال K^+ Channel ، كويس كده ...
ال K^+ channel دي بتفتح وتتقفل ← According to ATp
على حسب نسبة ال ATp أو ال level of the ATp ←

ال level of the ATp هو اللي بيحدد ال channel دي تتفتح أو تتقفل
فَممكن الدوا متاعك ميروحش لل k channel ، إنما يروح يزود أو يقلل في ال ATp
ولما ال level of ATp يتغير ، تقوم ال Ion channel اللي هي ATp dependent
تقوم تتغير ، يبقى كأنه الدوا برده أثر على ال Ion channel اللي اسمها
ATp dependent K channel ، بس مراحش أثر عليها بشكل مباشر
ده راح لف لفة طويلة كده ، راح أثر على ال ATp وال ATp تغير
وغيّر بال Activity بتاعت ال Ion channel
دول أربع احتمالات مشهورين جداً لأي دوا بحصلُ شتغل على Ion channel

نلخصهم تاني : اقول انه ممكن الدوا يقفل ال Ion channel
١ Physical زي ال local anaesthesia

٢ أو الدوا شتغل على Receptor ويطلع ال Receptor هو نفسه عامل Ion channel

٣ أو يروح الدوا شتغل على Gptn Receptor وال Gptn يروح شتغل على Ion channel

٤ أو الدوا يروح ال ATp وال ATp هو اللي يأثر على ال Ion channel

يبقى دول الأربعة ~~احتمالات~~ احتمالات

خد بالك منهم عشان ال MCQ ، لأن في ال MCQ هيجيبلك !!

One of the following is not correct regarding the effect of the Drug on Ion channel

يعني احتمال منهم مش صح ، يحطلك الأربعة احتمالات الصح اللي عندك دول ، ويحطلك بوسطهم احتمال خطأ ، يعني حاجة متحصلش ، حاجة خطأ ، جملة خطأ ، فلازم تكون عارف الأربعة الصح دول عشان تعرف تميز الغلط يجي منين

يعني لما تعملك مثلاً ايه ،

the Drug may effect the Ion channel by all of the following except

أو يقول ⇐ one of the following wrong

ويطلع من ضمنهم مثلاً ايه ⇐ [the Drug may affect the Ion channel By changing it's structure]

لأ معندناش ، معندش دوا يروح يغير ال Structure بتاع ال Ion channel

أنا عندي دوا يقفلها آه ، يشغلها بالطريقة الفلانية آه ، إنما دوا يغير ال structure بتاعها ، يغير ال Amino acid بتاعتها (ال sequance بتاعتها) لأ معندناش الكلام ده

ندخل على ال Item التاني ⇐ Enzymes

لو أنا برده عندي نفس السؤال كده : How Drugs can affect Enzymes ??

ازاي الأدوية تأثر على انزيمات حسبك

① هتقلي والله بص ، الانزيمات دي بروتينات ، هقلك صح ، هتقولي تعامل معاملة ال Receptor لأنها بروتينات في الآخر ، هقولك ماشي

تقولي والله مثلاً الدوا بتاعي ليكن Drug X ، يروح للانزيم الفلاني ده ، يتفاعل معاه يعمل معاه رابطة يعني ، بس الرابطة تبقى Reversable

وعندنا أمثلة في المنهج كتير جداً ، لأدوية بتروح ل enzymes ، تعطل ال enzyme بس التعطيل ده ، تعطيل مؤقت ، يفضل ساعة ، اتنين ، تلاتة لكن بعد ساعتين تلاتة الدوا هيسيب ال enzyme في حاله

يبقى دي اسمها Reversable Inhibition

٢ وممكن تقلي يا دكتور، ممكن الدوا بتاعك يروح ل enzyme برده بس يعمل معاه رابطة المرة دي ملعونة، رابطة covalent فيعطل الانزيم IRreversable هقولك صح، صدقت زي مثلاً السموم اللي اسمها organophosphate اللي هتاخدها بال autonomic وتعطل ال choline esterase enzyme ← IRreversable والعيان بيموت

٣ الاحتمال التالت، ممكن الدوا يروح ل enzyme يشتغل عليه As a False Substrate
يعني ايه بقا False substrate، يعني انت أخدت زمان في الكيميا
أخدت ان في حاجة اسمها L-Dopa، صح، بتتحول بجسمك بانزيم اسمه Decarboxylase
إلى Dopamine انت عارف الكلام ده بالكيميا أحسن مني
هقلك بقا اه أنا اخترعت دوا مزيف اسمه α methyl dopa يعني ال dopa المزيف
ايه رأيك يا بطل، الانزيم ده اللي اسمه dopa decarboxylase هيلتبس عليه الأمر
معادش عارف ال Dopa الطبيعي ومين الدوا اللي شكله شبه ال Dopa بالظبط
الدوا شبه ال L-Dopa بالظبط، فالانزيم يتلغبط، يقوم ساعات ياخد الدوا
بدل ال substrate الأصلي، يقوم واخد ال α methyl dopa، وشغال عليه
وبالتالي منكونش dopamin، نكونه حاجة تانية بقا،، False transmitter
يبقى في هذه الحالة ال α methyl dopa الدوا اللي أنا صنعته ده، تداخل مع ال DopA الأصلي ولخبط الدنيا واشتغل As a False Substrate ده مثال أهو

٤ الاحتمال الرابع بقا والأخير: اه حضرتك ممكن الدوا يروح بقا لانزيمات الكبد عندك
ال liver عندك مليان enzymes، وخصوصاً عيلة اسمها Cytochrome P 450 (cyp 450)
دي الانزيمات الأساسية اللي بتعمل Metabolism لكل حاجة بجسمك، أدوية وكل حاجة
أي مادة غريبة تدخل جسمك، أي مواد كيميائية

ممكن الدوا بدل ما يروح ل enzyme بعينه في الدم ولا في خلية،، لأ يروح لل liver نفسه، يروح رايح للعيلة اللي اسمها cyp 450 يروح عاملها Induction

Induction يعني ايه؟ يعني يسرع ال activity بتاعتها ويزود ال level بتاعها
فتقوم الانزيمات دي يحصلها Induction تبتدي ال liver يكسر كل حاجة في جسمك بسرعة

أو عكسه العكس ، ممكن الدوا يتاخد يروح للـ liver يعطله Inhibition فالـ liver معادش
يعمل Metabolism لأي حاجة ، وبالتالي كل المواد الكيماوية اللي بجسمك تتراكم
وميحصلهاش Metabolism ، بس الكلام ده ~~هنتكلم~~ هنخصصله فيديو لوحده
لأنه كلام مهم وكلام فيه تفاصيل كتير ، لكن مبدئياً لتبقى عارف انه ممكن
دوا يروح يأثر على الأنزيمات اللي جوه الـ liver ← either انه يعطلها Activation
فنسمي هنا الدوا enzyme Inducer
أو يعطلها Inhibition فنسمي هنا الدوا enzyme Inhibitor

الاحتمال الأخير عشان نخلص الجزء ده من الشرح ،، آخر حاجة بقا بالـ Body control system
اللي كان اسمها carrier molecule

How Drug can affect carrier molecule ?

تقولي الله ... الـ carrier molecule يعني Transporter هقولك آه
تقولي طب الـ Transporter دي تبقى على الخلية من برّه وبتبقى protein molecule
وظيفتها تنقل جزيئات عضوية (organic) زي الجلوكوز والـ urea والـ Aminoacid
تنقلها لجوه الخلية ،، مش كده ،، مش انت أخدت الـ Glucose transporter
وأخدت حاجة اسمها Amino Acid transporter

الـ Transporter دي اسمها عندنا carrier molecule ،
ممكن الدوا بقا ~~~~ يسيبه من الـ Receptor وميروحش لـ Ion channel
ولا يروح لـ enzyme ~~~~ كل ده ميروحلوش ويقوم مستلم الـ carrier molecule دي
إما انه يزود عددها أو يقلل عددها . ، ولما يزود عددها أو يقلل عددها
ده هيأثر على الـ organic molecule اللي ~~~~ كانت بيدخل الخلية ، وليكن الـ Glucose مثلاً
فـ هتلاقي في Response حصلت مثلاً ، نتيجة التأثير على الـ carrier molecule



وممكن الدوا يروح يأثر على ال Recognition site يعني يخلي ال molecule اللي كان
بيشيل جلكوز معادش بيشوف الجلكوز ، أو ال molecule اللي كان بيشوف
ال Aminoacid معادش يشوف ال AminoAcid وبالتالي بردو هنلاقي تغيرات
حصلت في جسمك ناتجة من اد الدوا ، المرة دي مراحش لل Receptor ولا Ion channel
ولا enzyme لأ ، المرة دي راح لجزيئات أخرى اسمها ال carrier

في نهاية الجزء ده من الشرح ، لو حد في الامتحان بيقولك يا دكتور ، في الشفوي كده
يقولك يا دكتور ، تعرف تقولي الأدوية بتأثر على جسمك إزاي
فـ انت تبتديله كده ، تقله يا دكتور الأدوية بتأثر على جسمك إما
إنها بتروح تتعامل مع Receptor أو تتعامل مع Ion channels
أو تتعامل مع enzymes أو تتعامل مع carrier molecule
والأربعة دول هنسميهم ← Body Control System
هيقلك طيب هم دول بس اللي في الجسم قول له لأ في غيرهم
بس معرفش غير الأربعة دول ، قوله كده أنا معرفش غير الأربعة دول
هيقلك طيب ممكن دوا يشتغل بطريقة تانية غير ال Body control system
وقوله آه ممكن ، بس دي قلة من الأدوية ، في أدوية بتشتغل بـ chemical
أو physical بعيد عن دول ، بس دول ميمثلوش كم كبير
وال majority من ال Drug شغالين على ال Body control system

قال رسول الله صلى الله عليه وسلم
" احرص على ما ينفعك ، واستعن بالله ، ولا تعجز "

3-7-2019 , 4:44 PM

#لعلي_أفيدك ❤
#ومن_أحياها
دعواتكم